Japanese Patent Laid-Open Number 3-176068

Laid-Open Date: July, 31, 1991

Request for Examination: Not made

Application No.1-314924

Application Date: December 4, 1989

Inventor: S.ENDO, M.ISHII, Y.SAKURAI

Applicants: TERMO Corporation et al.

1. Title of the invention

MEDICAL DEVICES AND METHODS FOR PRODUCING THE SAME

2. What is claimed is:

(1) A medical device used in contact with blood wherein a surface to be brought into contact with blood is formed from a polymeric compound consisting of the repeating structural units represented by the following Formulae I and II:

(Formula I and Formula II)

wherein R is a straight or branched alkylene group having 2 to 4 carbon atoms, R' is a straight alkylene group having 2 to 10 carbon atoms or an aromatic ring residue, R" is a straight or branched alkylene group having 2 to 7 carbon atoms, n is 1 to 180 and m is 1 to 400;
and wherein said surface is present as a spherulite.

(2) A medical device according to Claim 1 wherein the mean diameter of said spherulite is 0.5 to 50.0 μm.

(3) A method for producing a medical device used in contact with a blood, wherein a surface of a substrate to be brought into contact with blood

Japanese Patent Laid-Open Number 3-176068

Laid-Open Date: July, 31, 1991

Request for Examination: Not made

Application No.1-314924

Application Date: December 4, 1989

Inventor: S.ENDO, M.ISHII, Y.SAKURAI

Applicants: TERMO Corporation et al.

1. Title of the invention

MEDICAL DEVICES AND METHODS FOR PRODUCING THE SAME

2. What is claimed is:

(1) A medical device used in contact with blood wherein a surface to be brought into contact with blood is formed from a polymeric compound consisting of the repeating structural units represented by the following Formulae I and II:

(Formula I and Formula II)

wherein R is a straight or branched alkylene group having 2 to 4 carbon atoms, R' is a straight alkylene group having 2 to 10 carbon atoms or an aromatic ring residue, R" is a straight or branched alkylene group having 2 to 7 carbon atoms, n is 1 to 180 and m is 1 to 400;
and wherein said surface is present as a spherulite.

(2) A medical device according to Claim 1 wherein the mean diameter of said spherulite is 0.5 to 50.0 μm.

(3) A method for producing a medical device used in contact with a blood, wherein a surface of a substrate to be brought into contact with blood

1

is coated with a solution containing a polymeric compound consisting of the repeating structural units represented by the following Formulae I and II:

(Formula I and Formula II)

wherein R is a straight or branched alkylene group having 2 to 4 carbon atoms, R' is a straight alkylene group having 2 to 10 carbon atoms or an aromatic ring residue, R" is a straight or branched alkylene group having 2 to 7 carbon atoms, n is 1 to 180 and m is 1 to 400;

and then dried at 40 to 80 °C to form a layer of said polymeric compound having a surface which is present as a spherulite.

(4) A method for producing a medical device according to Claim 3 wherein the dry thickness of the layer of said polymeric compound is 0.1 to 5.0 μm.

(5) A method for producing a medical device according to Claim 3 or 4 wherein the mean diameter of said spherulite is 0.5 to 50.0 μm.

(6) A method for producing a medical device used in contact with blood, wherein a melt molding step is performed using a polymeric compound consisting of the repeating structural units represented by the following Formulae I and II:

(Formula I and Formula II)

wherein R is a straight or branched alkylene group having 2 to 4 carbon atoms, R' is a straight alkylene group having 2 to 10 carbon atoms or an aromatic ring residue, R" is a straight or branched alkylene group having 2 to 7 carbon atoms, n is 1 to 180 and m is 1 to 400;

and then the molded surface is treated with a solvent and dried at 40 to 80 °C to form a spherulite on the surface.

(7) A method for producing a medical device according to Claim 6 wherein the mean diameter of said spherulite is 0.5 to 50.0 μm.

3. Detailed Description of the Invention

<Technical Field to which the Invention Belongs>

The present invention relates to a medical device used in contact with blood such as a component of a blood circuit, as well as a method for producing the same.

<Prior Art>

An extracorporeal circuit of blood is formed from various tubes, connectors for connecting the tubes, an artificial organ (artificial lung, artificial kidney) and the like, and a polyvinyl chloride is mainly used to form a tube and polypropylene or polycarbonate is mainly used to form a connector and a casing for an artificial organ.

These materials are selected because they exhibit excellent mechanical properties and processability, and are highly safe to humans (no effluent or toxicity) and can be produced from low-priced materials.

Nevertheless, some of these materials involve problems in terms of the compatibility with blood. Thus, blood circulation for a prolonged period may cause a thrombus on the surface in contact with the blood.

Accordingly, it is required to infuse an anticoagulant such as heparin continuously into a circuit if a long-term blood circulation is intended, but in view of an adverse effect on a human body such as a postoperative hemorrhagic tendency the continuous infusion of an anticoagulant described above is not preferred and rather should be avoided as long as possible.

As a result, it has been desired to develop a material as a constituent of a blood circuit which requires no anticoagulant medication but which itself has an antithrombotic performance.

<Problems that the invention is to solve>

The present invention has been made in view of the disadvantage associated with a prior art described above and its objective is to provide a medical device which itself has an antithrombotic activity as well as a method for producing the same.

<Means for solving the problems>

The objective described above can be accomplished by the present invention described below.

Thus, the present invention is a medical device used in contact with blood wherein a surface to be brought into contact with the blood is formed from a polymeric compound consisting of the repeating structural units represented by the following Formulae I and II:

(Formula I and Formula II)

wherein R is a straight or branched alkylene group having 2 to 4 carbon atoms, R' is a straight alkylene group having 2 to 10 carbon atoms or an aromatic ring residue, R" is a straight or branched alkylene group having 2 to 7 carbon atoms, n is 1 to 180 and m is 1 to 400;

and wherein said surface is present as a spherulite.

It is preferred that the mean diameter of the spherulite described above is 0.5 to 50.0 μm.

Furthermore, the present invention is a method for producing a medical device used in contact with blood, wherein a surface of a substrate

to be brought into contact with blood is coated with a solution containing a polymeric compound consisting of the repeating structural units represented by the following Formulae I and II:

(Formula I and Formula II)

wherein R is a straight or branched alkylene group having 2 to 4 carbon atoms, R' is a straight alkylene group having 2 to 10 carbon atoms or an aromatic ring residue, R" is a straight or branched alkylene group having 2 to 7 carbon atoms, n is 1 to 180 and m is 1 to 400;

and then dried at 40 to 80 °C to form a layer of said polymeric compound having a surface which is present as a spherulite.

It is preferred that the dry thickness of the layer of the polymeric compound described above is 0.1 to 5.0 μm.

It is preferred that the mean diameter of the spherulite described above is 0.5 to 50.0 μm.

Furthermore, the present invention is a method for producing a medical device used in contact with blood, wherein a melt molding step is performed using a polymeric compound consisting of the repeating unit structural units represented by the following Formulae I and II:

(Formula I and Formula II)

wherein R is a straight or branched alkylene group having 2 to 4 carbon atoms, R' is a straight alkylene group having 2 to 10 carbon atoms or an aromatic ring residue, R" is a straight or branched alkylene group having 2 to 7 carbon atoms, n is 1 to 180 and m is 1 to 400;

and then the molded surface is treated with a solvent and dried at 40 to 80 °C to form a spherulite on the surface.

It is preferred that the mean diameter of the spherulite described above is 0.5 to 50.0 μm.

A medical device of the invention and a method for producing the same are further detailed below.

In a medical device of the invention, a layer of a polymeric compound consisting of the repeating structural unit represented by the following Formulae I and II shown below is formed on the surface at which the medical device (substrate) and blood is in contact.

Such polymeric compound is commonly referred to as a segmented nylon.

(Formulae I and II)

The moiety shown as Formula I represents a polyether repeating unit, while the moiety shown as Formula II represents a polyamide repeating unit. The moiety shown as Formula I and the moiety shown as Formula II are bound to each other via an ester bond.

In Formula I, R is a straight or branched alkylene group having 2 to 4 carbon atoms such as ethylene, isopropylene, tetramethylene groups and the like, and n is 1 to 180, preferably 0 to 60.

In Formula II, R' is a straight alkylene group having 2 to 10, preferably 4 to 8 carbon atoms or an aromatic ring-containing group such as a benzene ring and R" is a straight or branched alkylene group having 2 to 7 carbon atoms. While the combination of R' and R" is not particularly limited, one capable of forming of a crystalline-noncrystalline micro-domain structure is preferred for the purpose of improving the anticoagulant activity.

For this purpose, the polyamide moiety (polymer) represented by Formula II is preferably one having a high crystallinity, such as those having the straight hydrocarbon groups whose numbers of the carbon atoms are both even numbers, such an octamethylene group as R' and a hexamethylene group as R".

Also in Formula II, m is 1 to 400, preferably 1 to 120.

While the relationship between the polymer units of Formulae I and II in terms of the quantities in an entire polymer is not particularly limited, it is preferable that the moiety represented by Formula I is present in an amount of 10 to 50 % by weight of the entire polymer.

While the molecular weight of such polymer compound (segmented nylon) is not particularly limited, it is preferably 10,000 to 300,000, more preferably 20,000 to 100,000.

Examples of such segmented nylon include those shown below.

[1] (n(mean)=51, m(mean)=33, molecular weight is about 70,000)

[2] (n(mean)=51, m(mean)=90, molecular weight is about 25,000)

[3] (n(mean)=13, m(mean)=9, molecular weight is about 65,000)

While each of the segmented nylons described above itself has an antithronbotic activity as well as excellent durability, moldability and processability, a sufficient antithrombotic activity can not obtained only by forming a layer of a segmented nylon on the surface where a substrate is brought into contact with a blood.

Thus, it is essential in the invention that the surface of a segmented nylon layer (the surface in contact with a blood) should be a spherulite (spherical crystal). This allows an excellent antithrombotic activity to be

exerted.

A spherulite referred herein is a morphology of a polymer which is formed by growing fibrils around a core to form a spherical crystal, which appears as a protrusion of a hemisphere or analogous shape when observed by a scanning electron microscope (SEM).

While a mechanism by which a spherulite provides an excellent antithrombotic activity is not clear, it is assumed that the crystalline and noncrystalline moieties are aligned so that a firm micro-phase separation structure is established.

While the diameter of a spherulite is not particularly limited, it is preferably 0.5 to 50.0 μm.

A diameter within this range provides an especially excellent antithrombotic activity.

A medical device according to the invention is applied to a component which constitutes an extracorporeal blood circuit. A component of such circuit may for example be various tubes such as a blood pumping tube and a pump tube, a tapered connector for connecting tubes, an arterial or venous insertion catheter, a gas exchange membrane and a dialysis membrane for an artificial organ such as an artificial lung and an artificial kidney, a bubble trap, a blood bag, a chamber, a mix-infusion port, a centrifugal pump and the like.

Furthermore, an inventive device may also be applied to a device which is left in a living body, such as an artificial blood vessel, an artificial heart, an intervascular catheter, a catheter enclosing a lead for a pacemaker as well as a device for a blood infusion and a blood sampling

such as a syringe, a blood sampling tube, a blood bag and accessories thereof.

The devices listed above are only examples, to which the invention is not limited.

A material for a substrate of a medical device may be the same to or different from a segmented nylon described above. When a different material is employed, it may for example be a flexible material such as polyvinylchloride, polyurethane, polyethylene, polypropylene, nylon, EVA, a silicone rubber and the like, a rigid material such as polypropylene, polycarbonate, high density polyethylene, an acrylic resin and the like.

Especially in the present invention, it is preferable that a material for a substrate contains substantially no plasticizer (plasticizer-free material).

A reason why it is preferable to use a plasticizer-free material is that a diffusion of a plasticizer into a segmented nylon layer can be avoided, that the substrate-binding performance is improved, and that the migration of the plasticizer to blood is avoided, thus presenting a high safety.

Those exemplified typically are a plasticizer-free material such as PVC-polyurethane copolymer, PVC-EVA copolymer, polyurethane and the like.

A method for producing a medical device according to the invention is described below.

A. When a segmented nylon layer is formed by a coating process, the following steps are employed.

1) Pretreatment step

The substrate of a medical device is subjected, if necessary, to a pretreatment such as washing and a hydrophilicity-imparting treatment.

Especially to the surface on which a segmented nylon layer is to be formed, a hydrophilicity-imparting treatment is given in order to bind the layer tightly. Such treatment may typically be an acid treatment, a plasma treatment or an ozone treatment.

As a result, peeling of the segmented nylon layer can be avoided and the durability is enhanced, resulting in a capability of being used for a prolonged period.

2) Coating step

A solution containing the segmented nylon described above (hereinafter referred to as a coating solution) is coated onto the surface of the substrate which is to be in contact with blood.

A solvent for the coating solution may, for example, be formic acid, hexafluoroisopropyl alcohol, a solvent mixture of formic acid or isopropyl alcohol and the like.

While the concentration of a segmented nylon in a coating solution is not particularly limited, it is preferably 0.5 to 10.0 %.

At a concentration less than 0.5 % a spherulite can not be formed or tends to become uneven even if it can be formed, while at a concentration exceeding 10.0 % the surface becomes excessively irregular and tends to become uneven.

A coating solution may contain additives such as a nucleating agent and a stabilizer.

A method for coating may, for example, be a method in which a

substrate is immersed entirely in a coating solution, a method in which a coating solution is sprayed onto a substrate (shower method), a method in which a coating solution is applied using a roller or a brush. In the case of a medical device having a blood channel (e.g., circuit tube, artificial organ and artificial blood vessel), a coating solution is allowed to travel through the channel whereby depositing the solution onto the internal wall of the channel.

It is preferable to control the coating rate so that the dried layer has a thickness of 0.1 to 5.0 μm as described above.

3) Drying step

The coating solution once coated onto a substrate is dried to form a layer of a segmented nylon.

The drying condition (temperature and time) may vary depending on the types and concentrations of the solvents employed, the types and shapes of the substrates and the like.

It is preferred that the drying temperature within the range from 40 to 80 °C. At temperature departing from this range, a spherulite can not be formed on the surface of a segmented nylon layer, or even if it can be formed, it is distributed unevenly or the diameter of the spherulite departs from the range specified above or may be deviated.

The drying step discussed here may be conducted using any known drying device (oven and vacuum drier).

In the case of a medical device having a blood channel, a warm air is allowed to travel through the channel whereby drying the device. In such case, the flow rate of the warm air may, for example, be 1 to 10 L/min.

In the invention, the procedure from the coating step and the drying step may be conducted twice or more, repetitively. In such case, the drying conditions described above may be effected at least at the final drying step in order to form a spherulite on the surface of a segmented nylon layer.

B. When a medical device is formed by a melt molding step using a segmented nylon, the following steps are employed.

1) A segmented nylon described above is molded using a injection molding machine or a press molding machine into a medical device (substrate) such as a connector or an artificial organ. In this step, the molding temperature is preferably 230 to 250 °C. The segmented nylon may contain additives such as a heat stabilizer and a nucleating agent.

2) The surface of the molded article thus obtained is then treated with a solvent. The solvent may, for example, be formic acid, hexafluoroisopropyl alcohol and the like.
A method for the treatment may, for example, be a method in which a solvent is sprayed onto a substrate (shower method) and a method in which a substrate is immersed in a solvent, and, in the case of a tubular medical device such as a connector, a solvent is allowed to travel through its channel.

The treatment period may be determined on the basis of the thickness of a substrate. For example, 5 to 30 seconds is enough for a film having the thickness of 5 mm. When the time period is less than 5 seconds, a spherulite can not be formed or tends to become uneven even if it can be formed. A time period of time exceeding 30 seconds may cause a change in the shape of the substrate.

3) After completion of the solvent treatment, the device is subjected to a drying step. The drying step is conducted similarly as in the coating process described above.

<Examples>

Experiment 1

(Inventive Example 1)

A tapered polycarbonate connector was provided as a substrate, which was immersed in a 0.4 % permanganic acid/sulfuric acid for two minutes, then washed thoroughly and dried, whereby rendering the surface hydrophilic.
Subsequently, a 6 % polytetramethyleneoxide - nylon 610/formic acid solution was introduced into the channel in a connector to coat the inner surface of the channel with this coating solution.

The coated solution was then dried by feeding a warm air at 70 °C to the channel in the connector at the flow rate of 3L/minutes over 6 hours, followed by a vacuum drying for 24 hours to form a segmented nylon layer having a thickness of 1.0 μm.

The condition of the surface of this segmented nylon layer exhibited a scanning electron microscope (SEM) photograph (x 1000) shown in Figure 1. It is evident in this figure that over the surface of the layer a spherulite whose mean diameter is about 5 μm is formed almost evenly.

For comparison, the condition of the inner surface of a connector which was not coated as described above exhibited a scanning electron microscope photograph (x 1000) shown in Figure 3.

(Inventive Example 2)

As a substrate, a tube (outer diameter: 9 mm, inner diameter: 6 mm) of an extracorporeal blood circuit was provided. This tube was made from PCV-EVA copolymer (SEKISUI). This material was a plasticizer-free vinyl chloride-based material which contained no plasticizer.

The inner surface of this tube was coated with a 2 % polytetramethyleneoxide - nylon 610/hexafluoroisopropyl alcohol.

In this coating step, one end of the tube was immersed in the coating solution, and from the other end the coating solution was sucked using a pump to fill the tube with the coating solution, and then the pumping was stopped and the level of the coating solution was allowed to be reduced constantly at 8.0 cm/minutes.

The coated solution was then dried by introducing a warm air at 70 °C into the tube at the flow rate of 3L/minutes over 2 hours, followed by a vacuum drying for 24 hours to form a segmented nylon layer having a thickness of 1.0 μm.

The condition of the surface of this segmented nylon layer exhibited a scanning electron microscope photograph (x 1000) shown in Figure 2. It is evident in this figure that over the surface of the layer a spherulite whose mean diameter is about 5 μm is formed almost evenly.

Instead of the circuit tube, an arterial/venous catheter made from the same material was subjected to the formation of the segmented nylon layer under the similar conditions, and the similar results were obtained.

Experiment 2

(Inventive Example 3)

Polypropyleneoxide - nylon 610 was subjected to an injection

molding at the mold temperature of 240 °C to obtain a block having a dimension of 10 x 3 x 50 mm, which was immersed in hexafluoroisopropyl alcohol for 10 seconds to treat the surface and then dried in an oven at 40 °C for 6 hours.

The condition of the surface before the treatment exhibited a scanning electron microscope photograph (x 2000) shown in Figure 4, while the condition of the surface after the treatment exhibited a scanning electron microscope photograph (x 2000) shown in Figure 5. As evident from these photographs, the surface before the treatment was flat but that after the treatment was imparted almost evenly with a spherulite whose mean diameter was about 5 μm.

Experiment 3

A platelet dilating ability was examined by the following procedure.

The test substrates employed were Nos.1 to 4 shown below.

No.1: PVC sheet

No.2: PVC-polyurethane copolymer sheet

No.3: PVC-polyurethane copolymer sheet having a layer of polytetramethyleneoxide-nylon 610 (thickness: 1.0 μm, spherulite diameter: 5 μm)

No.4: PVC-polyurethane copolymer sheet having a layer of polypropyleneoxide-nylon 610 (thickness: 1.0 μm, spherulite diameter: 5 μm)

The dimension of each of the test substrates No.1 to No.4 was 8 x 8 mm.

Subsequently, a PRP whose platelet count was adjusted at 105

counts/μL was employed as a sample and each 200 μL was added dropwise to each of the test substrates No.1 to No.4, which was allowed to stand at room temperature for 30 minutes and then immobilized with gultaraldehyde.

After washing and drying, the platelet deposited was counted and summarized on the morphological basis (types I, II and III) by examining it using a scanning electron microscope (SEM).

<Morphological characterization>

I: From a disk shape in a normal condition, a spherical shape was formed and 1 to 3 pseudopodia were developed.

II: Four or more pseudopodia were developed and the cell body was enlarged to a half of the length of a pseudopodium.

III: The cell body was enlarged more than a half of the length of a pseudopodium and the cell body was crushed almost entirely.

Three samples were tested and the results obtained are represented in Table 1 shown below.

Table 1 Depositing platelet count

Sample	Type I	Type II	Type III	Total
No.1 (Comparative)	135	73	224	432
	124	37	46	207
	58	33	69	160
No.2 (Comparative)	148	199	235	582
	72	49	108	229
	144	40	53	237
No.3 (Inventive)	58	14	3	70
	48	0	0	48
	41	3	0	44
No.4 (Inventive)	44	12	3	49
	34	0	0	34
	28	2	0	30

As evident from Table 1, the test substrates No.3 and No.4 which

were Inventive Examples exhibited smaller depositing platelet counts with less degrees of the morphological change when compared with the test substrates No.1 and No.2 which were Comparatives.

Experiment 4

Similarly as in Experiment 3, the following test substrates were examined for their platelet dilating abilities.

The test substrates employed were Nos.5 and 6 shown below.

No.5: Injection-molded propyleneoxide-nylon 610 sheet (without spherulite)

No.6: Sheet obtained by treating the sheet of the test substrate No.5 with a solvent and forming a spherulite (diameter: 4 μm) on the surface

Table 2 Depositing platelet count

	Type I	Type II	Type III	Total
No.5 (Comparative)	33	12	3	48
No.6 (Inventive)	15	0	0	15

As evident from Table 2, the test substrates No.6 which was Inventive Example exhibited a smaller depositing platelet count with a less degree of the morphological change when compared with the test substrates No.5 which was Comparative.

<Effect of the Invention>

As describe above, according to a medical device according to the invention and a method for producing the same provide a medical device having an excellent antithrombotic activity is provided.

Accordingly, an anticoagulant such as heparin is not required to be administered, for example, when a blood circuit is used to perform a blood circulation for a prolonged period, whereby improving the safety to human.

4. Brief description of the drawings

Figures 1 to 5 are the photographs as the substitutes of figures which represent the structures of the spherulites.

Figure 1 and Figure 2 are the scanning electron microscope photographs (x 1000) exhibiting the conditions of the surfaces of the segmented nylon layers according to the present invention.

Figure 3 is the scanning electron microscope photograph (x 1000) exhibiting the surface of a polycarbonate substrate.

Figure 4 is the scanning electron microscope photograph (x 2000) of the injection-molded sheet of a segmented nylon 610 on which no spherulite was formed.

Figure 5 is the scanning electron microscope photograph (x 2000) of the segmented nylon according to the invention on which a spherulite was formed.

⑲日本国特許庁（JP）　⑪特許出願公開

⑫公開特許公報（A）　平3－176068

⑤Int. Cl.⁵	識別記号	庁内整理番号	㊸公開 平成3年(1991)7月31日
A 61 L 33/00	P	6971－4C	

審査請求 未請求 請求項の数 7 （全10頁）

㊿発明の名称　医療用器具およびその製造方法

㉑特　願　平1－314924

㉒出　願　平1(1989)12月4日

⑦発明者　遠藤　史朗　神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地　テルモ株式会社内

⑦発明者　石井　美奈　神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地　テルモ株式会社内

⑦発明者　桜井　靖久　東京都杉並区永福3－17－6

⑦出願人　テルモ株式会社　東京都渋谷区幡ケ谷2丁目44番1号

⑦出願人　桜井　靖久　東京都杉並区永福3－17－6

⑦出願人　緒方　直哉　東京都杉並区阿佐谷北6－29－6

⑦出願人　新技術事業団　東京都千代田区永田町2丁目5番2号

⑭代理人　弁理士　石井　陽一　外1名

最終頁に続く

明　細　書

1．発明の名称

医療用器具およびその製造方法

2．特許請求の範囲

（1）血液と接触して使用される医療用器具であって、その血液との接触面を、下記の構造式ⅠおよびⅡで示される繰り返し構造単位からなる高分子化合物で形成し、かつその表面が球晶をなしていることを特徴とする医療用器具。

$$\left(\underbrace{O\left(R-O\right)_n}_{\mathrm{I}}\ \underbrace{\underset{\|}{\overset{}{C}}-R'-\underset{O}{\overset{}{C}}\left(\underset{H}{N}-R''-\underset{H}{N}-\underset{O}{C}-R'-\underset{O}{C}\right)_m}_{\mathrm{II}}\right)$$

（ただし、Rは炭素数2～4の直鎖または分岐のアルキレン基、R'は炭素数2～10の直鎖アルキレン基または芳香族環残基、R''は炭素数2～7の直鎖または分岐のアルキレン基を表わし、nは1～180、mは1～400である。）

（2）前記球晶の平均直径が0．5～50．0㎛である請求項1に記載の医療用器具。

（3）血液と接触して使用される医療器具を製造するに際し、基材の血液との接触面に、下記構造式ⅠおよびⅡで示される繰り返し構造単位からなる高分子化合物を含む溶液を塗布し、次いで、40～80℃で乾燥を行い、これにより表面が球晶をなしている前記高分子化合物の層を形成することを特徴とする医療用器具の製造方法。

$$\left(\underbrace{O\left(R-O\right)_n}_{\mathrm{I}}\ \underbrace{\underset{O}{C}-R'-\underset{O}{C}\left(\underset{H}{N}-R''-\underset{H}{N}-\underset{O}{C}-R'-\underset{O}{C}\right)_m}_{\mathrm{II}}\right)$$

（ただし、Rは炭素数2～4の直鎖または分岐のアルキレン基、R'は炭素数2～10の直鎖アルキレン基または芳香族環残基、R''は炭素数2～7の直鎖または分岐のアルキレン基を表わし、nは1～180、mは1～400である。）

（４）前記高分子化合物の層の乾燥時の厚さは０．１〜５．０μmである請求項３に記載の医療用器具の製造方法。
（５）前記球晶の平均直径が０．５〜５０．０μmである請求項３または４に記載の医療用器具の製造方法。
（６）血液と接触して使用される医療用具を製造するに際し、下記構造式ⅠおよびⅡで示される繰り返し構造単位からなる高分子化合物で溶融成形し、次いで、溶媒で成形表面を処理し、４０〜８０℃で乾燥を行い、これにより表面に球晶を形成することを特徴とする医療用器具の製造方法。

$$\underbrace{+O(R-O)_n}_{\mathrm{I}}\underbrace{\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C}(\underset{H}{N}-R''-\underset{H}{N}-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C})_m+}_{\mathrm{II}}$$

（ただし、Rは炭素数２〜４の直鎖または分岐のアルキレン基、R'は炭素数２〜１０の直鎖アルキレン基または芳香族環残基、R''は炭素数２〜７の直鎖または分岐のアルキレン基を表わし、nは１〜１８０、mは１〜４００である。）
（７）前記の球晶の平均直径が、０．５〜５０．０μmである請求項６に記載の医療用器具の製造方法。

３．発明の詳細な説明

＜産業上の利用分野＞

本発明は、例えば血液回路の構成部材のごとき、血液と接触して使用される医療用器具およびその製造方法に関する。

＜従来の技術＞

血液体外循環回路は、各種チューブ、チューブを接続するコネクタ、人工臓器（人工肺、人工腎臓）等で構成されており、チューブの構成材料としては主にポリ塩化ビニル、コネクタおよび人工臓器のケーシングの構成材料としては主にポリプロピレンやポリカーボネートが用いられている。

これらの材料は、物性、加工性に優れ、人体に対する安全性（溶出物や毒性がない）が高く、また材料コストが安いという観点から選択されているものである。

しかるに、これらの材料には、血液との適合性に問題のあるものもある。　即ち、長期間にわたり血液循環を行うと、血液との接触面に血栓が形成される。

従って、長期血液循環を行うためには、回路内にヘパリン等の抗凝固剤を連続的に注入する必要があるが、人体への悪影響、例えば手術後の出血傾向等を考慮すると、前記抗凝固剤の連続投与は好ましくなく極力避けるべきである。

このような事情から、抗凝固剤を投与せずに抗血栓性を有する血液回路構成部材の開発が望まれていた。

＜発明が解決しようとする課題＞

本発明は、上述した従来技術の欠点に鑑みてなされたもので、その目的は、それ自体が抗血栓性を有する医療用器具およびその製造方法を提供することにある。

＜課題を解決するための手段＞

このような目的は、以下の本発明により達成される。

即ち、本発明は、血液と接触して使用される医療用器具であって、その血液との接触面を、下記の構造式ⅠおよびⅡで示される繰り返し構造単位からなる高分子化合物で形成し、かつその表面が球晶をなしていることを特徴とする医療用器具である。

$$\underbrace{+O(R-O)_n}_{\mathrm{I}}\underbrace{\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C}(\underset{H}{N}-R''-\underset{H}{N}-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C})_m+}_{\mathrm{II}}$$

（ただし、Rは炭素数２〜４の直鎖または分岐のアルキレン基、R'は炭素数２〜１０の直鎖

アルキレン基または芳香族環残基、R''は炭素数２〜７の直鎖または分岐のアルキレン基を表わし、nは１〜１８０、mは１〜４００である。）

前記球晶の平均直径が０．５〜５０．０μmである医療用器具であるのが好ましい。

また、本発明は、血液と接触して使用される医療器具を製造するに際し、基材の血液との接触面に、下記構造式ⅠおよびⅡで示される繰り返し構造単位からなる高分子化合物を含む溶液を塗布し、次いで、４０〜８０℃で乾燥を行い、これにより表面が球晶をなしている前記高分子化合物の層を形成することを特徴とする医療用器具の製造方法である。

$$\underbrace{+O(R-O)_n}_{\mathrm{I}}\underbrace{\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C}(\underset{H}{N}-R''-\underset{H}{N}-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C})_m+}_{\mathrm{II}}$$

（ただし、Rは炭素数２〜４の直鎖または分岐のアルキレン基、R'は炭素数２〜１０の直鎖

$$\underbrace{+O(R-O)_n}_{\mathrm{I}}\underbrace{\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C}(\underset{H}{N}-R''-\underset{H}{N}-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C})_m+}_{\mathrm{II}}$$

（ただし、Rは炭素数２〜４の直鎖または分岐のアルキレン基、R'は炭素数２〜１０の直鎖アルキレン基または芳香族環残基、R''は炭素数２〜７の直鎖または分岐のアルキレン基を表わし、nは１〜１８０、mは１〜４００である。）

前記の球晶の平均直径が、０．５〜５０．０μmである医療用器具の製造方法であるのが好ましい。

以下、本発明の医療用器具およびその製造方法の構成について詳細に説明する。

本発明の医療用器具は、医療用器具（基材）の血液との接触面に、下記の構造式ⅠおよびⅡで示される繰り返し構造単位からなる高分子化合物の層が形成されている。

なお、このような高分子化合物は、いわゆる

アルキレン基または芳香族環残基、R''は炭素数２〜７の直鎖または分岐のアルキレン基を表わし、nは１〜１８０、mは１〜４００である。）

前記高分子化合物の層の乾燥時の厚さは０．１〜５．０μmである医療用器具の製造方法であるのが好ましい。

前記球晶の平均直径が０．５〜５０．０μmである医療用器具の製造方法であるのが好ましい。

また、本発明は、血液と接触して使用される医療用具を製造するに際し、下記構造式ⅠおよびⅡで示される繰り返し構造単位からなる高分子化合物で溶融成形し、次いで、溶媒で成形表面を処理し、４０〜８０℃で乾燥を行い、これにより表面に球晶を形成することを特徴とする医療用器具の製造方法である。

セグメント化ナイロンと称される。

$$\underbrace{+O(R-O)_n}_{\mathrm{I}}\underbrace{\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C}(\underset{H}{N}-R''-\underset{H}{N}-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-R'-\underset{\overset{\|}{O}}{C})_m+}_{\mathrm{II}}$$

構造式Ⅰの部分はポリエーテルの繰り返し単位を表わしており、一方、構造式Ⅱの部分はポリアミドの繰り返し単位を表わす。　構造式Ⅰの部分と構造式Ⅱの部分はエステル結合で連結されている。

構造式Ⅰの部分におけるRは、例えばエチレン、イソプロピレン、テトラメチレン基等の炭素数２〜４の直鎖または分岐のアルキレン基であり、nは１〜１８０、好ましくは０〜６０程度である。

構造式Ⅱの部分におけるR'は、炭素数２〜１０、好ましくは４〜８の直鎖アルキレン基またはベンゼン環等の芳香族環含有基であり、R''は、炭素数２〜７の直鎖または分岐のアルキレン基である。　R'とR''との組み合せに特に制限はないが、抗血栓性の向上の点から、

好ましくは、結晶－非結晶のミクロドメイン構造を形成するようなものがよい。

そのためには、構造式Ⅱの部分で表わされるポリアミド部分（高分子体）は高結晶化度のものが好ましく、例えばR'がオクタメチレン基、R''がヘキサメチレン基のような炭素数が偶数同士の直鎖状炭化水素基のものが好ましい。

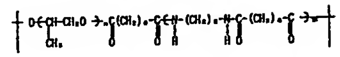
また、構造式Ⅱ中のmは1～400、好ましくは1～120である。

構造式ⅠおよびⅡの部分の重合単位の高分子体における量的関係は特に限定されないが、構造式Ⅰ部分が全体の10～50重量％程度のものが好ましい。

このような高分子化合物（セグメント化ナイロン）の分子量は特に限定されないが、好ましくは10，000～300，000、より好ましくは20，000～100，000である。

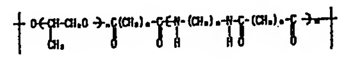
セグメント化ナイロンの具体例としては、次のようなものが挙げられる。

①



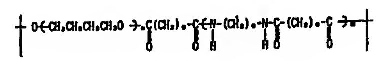
（n（平均）＝51、m（平均）＝33、分子量は約70，000）

②



（n（平均）＝51、m（平均）＝90、分子量は約25，000）

③



（n（平均）＝13、m（平均）＝9、分子量は約65，000）

このようなセグメント化ナイロンは、それ自体抗血栓性を有し、また耐久性や成形性、加工性にも優れるが、単に基材の血液との接触面にセグメント化ナイロンの層を形成したというだけでは十分な抗血栓性が得られない。

即ち、本発明において重要なことは、セグメント化ナイロンの層の表面（血液接触面）を球晶（球状結晶）とすることである。これにより優れた抗血栓性が発揮される。

ここで、球晶とは、核を中心としてフィブリルを成長させ、一つの球状に結晶化した高分子の形態をいい、電子顕微鏡（SEM）での観察により、半球状またはそれに類似した形状の突起として表われる。

球晶とすることにより優れた抗血栓性が得られる原理は明らかではないが、結晶部分と非結晶部分の配列を整え、ミクロ相分離構造を明瞭にした状態となるからであると推定される。

球晶の平均直径は特に限定されないが、0．5～50．0μmであるのが好ましい。この範囲のものは特に抗血栓性が優れるからである。

本発明の医療用器具は、血液体外循環回路の構成部材に適用される。この回路構成部材としては、送血チューブ、ポンプチューブ等の各種チューブ、チューブを接続する異径コネクタ、動・静脈挿入カテーテル、人工肺、人工腎臓等の人工臓器のガス交換膜や透析膜、バブルトラップ、血液バッグ、チャンバー、混注口、遠心ポンプ等が挙げられる。

また、人工血管、人工心臓、血管内留置カテーテル、ペースメーカーのリード線等を収納するカテーテル等の生体内に留置される器具や、シリンジ、採血管、血液バッグ、およびそれらの付属品等の輸血または採血用器具にも適用することができる。

なお、上記各器具は一例であって、これらに限定されるものではない。

医療用器具の基材の構成材料は、前記セグメント化ナイロンと同一のものでも異なるもので

もよい。後者の場合、例えば、可撓性を有する材料として、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、EVA、シリコーンゴム等、剛性を有する材料として、ポリプロピレン、ポリカーボネート、高密度ポリエチレン、アクリル樹脂等が挙げられる。

特に、本発明においては、基材の構成材料は、可塑剤を実質的に含有しないもの（無可塑剤材料）が好ましい。

無可塑剤材料を用いるのが好ましい理由は、可塑剤のセグメント化ナイロン層中への溶出が防止され、基材との接着性が向上し、また、血液中への可塑剤の混入もなく安全性が高いからである。

具体的には、無可塑剤材料であるPVC－ポリウレタン共重合体、PVC－EVA共重合体、ポリウレタン等を挙げることができる。

次に、本発明の医療用器具の製造方法について説明する。

A．セグメント化ナイロン層を塗布により形成する場合、以下の工程より製造される。

1）前処理工程

必要に応じて、医療用器具の基材に対し洗浄、親水化処理等の前処理を施す。

特に、セグメント化ナイロンの層を形成する面に対しては、層の密着性を良好とするための処理として、親水化処理を施しておくのが好ましい。具体的には、酸処理、プラズマ処理、オゾン処理等が行われる。

これにより、セグメント化ナイロンの層の剥離等が防止され、耐久性が向上するため、長期の使用にも対応することができる。

2）塗布工程

前述したセグメント化ナイロンを含有する溶液（以下、塗布液という）を基材の血液との接触面に塗布する。

塗布液の溶媒としては、ギ酸、ヘキサフロロイソプロピルアルコール、ギ酸／イソプロピルアルコール混合溶媒等が挙げられる。

また、塗布液中のセグメント化ナイロンの濃度は特に限定されないが、0．5～10．0％程度とするのが好ましい。

0．5％未満であると球晶が形成されないか、または形成されたとしても不均一となりやすくなり、また10．0％を超えると表面の凸凹が大きくなり、不均一になりやすくなるからである。

なお、塗布液には、接剤、安定剤等の添加物が添加されていてもよい。

塗布の方法としては、基材全体を塗布液中に浸漬する方法、基材に塗布液を吹き付ける（シャワー）方法、ローラまたははけにより塗布液を塗布する方法等が挙げられる。また、血液流路を有する医療用器具（例えば、回路チューブ、人工臓器、人工血管）に対しては、その流路内に塗布液を流通させて流路内面に付着させることも可能である。

なお、塗布量は、乾燥時の層の厚さが前述した0．1～5．0μmとなるように調整するのが好ましい。

3）乾燥工程

基材に塗布された塗布液を乾燥してセグメント化ナイロンの層を形成する。

乾燥条件（乾燥温度、乾燥時間）は、使用する溶媒の種類や濃度、基材の種類や形状等に応じて適宜決定される。

このうち、乾燥温度は、40～80℃とするのが好ましい。この範囲を外れると、セグメント化ナイロンの層の表面に球晶が形成されないか、または球晶が形成されたとしてもその分布が不均一となったり、球晶の直径が前述の範囲外となるか、直径にバラツキが生じたりするからである。

なお、このような乾燥は、公知の任意の乾燥装置（オーブンおよび真空乾燥器）を用いて行えばよい。

また、血液流路を有する医療用器具に対しては、その流路内に温風を供給することにより乾燥することができる。この場合、温風

の供給量は、例えば1～10ℓ/分程度のものが可能である。

本発明では、塗布工程→乾燥工程を2回以上繰り返し行ってもよい。 この場合、セグメント化ナイロンの層の表面を球晶とするには、少なくとも最後の乾燥工程において、上記乾燥条件を実行すればよい。

B. 医療用器具をセグメント化ナイロンにて溶融成形する場合、以下の工程より製造される。

1）前記セグメント化ナイロンを射出成形機やプレス成形機等を用いてコネクターや人工臓器のケーシング等の医療用器具（基材）に成形する。 このとき、成形温度は、230～250℃程度であるのが好ましい。 なお、セグメント化ナイロンには、熱安定剤および核剤等の添加物が添加されてもよい。

2）次に、上記成形物の表面を溶媒にて処理する。 溶媒には、ギ酸、ヘキサフロロイソプロピルアルコール等が挙げられる。

処理方法は、基材に溶媒を吹き付ける（シャワー）方法、溶媒に基材を浸漬する方法、コネクター等、管状の医療用器具に関しては、その流路内に溶媒を流通させる方法が挙げられる。

処理時間は、基材の厚さに応じて決定される。 例えば厚さ5mmの板では、5～30秒程度が好ましい。 5秒未満であると、表面に球晶が形成されないか、または球晶が形成されたとしてもその分布が不均一になる。 また、30秒を超えると基材の形状が変形する場合がある。

3）溶媒での処理が終了した後は、乾燥を行う。 この乾燥は、前述した塗布液の塗布による方法と同様にして行う。

＜実施例＞

実験1

（本発明例1）

基材としてポリカーボネート製の異径コネクタを用意し、これを0.4%過マンガン酸/硫酸溶液に2分間浸漬し、次いで十分に洗浄、乾燥することにより表面を親水化処理した。

次に、コネクタ内部の流路に6%ポリテトラメチレンオキシドーナイロン610/ギ酸溶液を流通して、この塗布液を流路内面にコーティングした。

その後、コネクタ内部の流路に、70℃の温風を供給量3ℓ/分で6時間供給して塗布液を乾燥し、さらに24時間真空乾燥し、厚さ1.0μmのセグメント化ナイロンの層を形成した。

このセグメント化ナイロンの層の表面の状態を、第1図の電子顕微鏡（SEM）写真（1000倍）に示す。 これによると、層の表面には、平均直径約5μmの球晶が、ほぼ均一に形成されていることがわかる。

なお、比較のために、前記コーティングが施されていないコネクタの内面の電子顕微鏡写真（1000倍）を第3図に示す。

（本発明例2）

基材として、血液体外循環回路用のチューブ（外径9mm、内径6mm）を用意した。 このチューブは、PVC－EVA共重合体（セキスイ社製）で構成されている。 この材料は、可塑剤が含まれていない無可塑塩ビ材料である。

このチューブの内面に、2%ポリテトラメチレンオキシドーナイロン610/ヘキサフロロイソプロピルアルコールをコーティングした。

コーティング方法は、チューブの一端部を塗布液内に浸漬し、チューブの他端部からポンプにより塗布液を吸い上げてチューブ内に塗布液を満たし、次いでポンプを停止し、8.0cm/分の定速度で塗布液の液面を降下させることにより行った。

その後、チューブの内部に70℃の温風を供給量3ℓ/分で2時間供給して塗布液を乾燥し、さらに24時間真空乾燥し、厚さ1.0μmのセグメント化ナイロンの層を形成した。

このセグメント化ナイロンの層の表面の状態を、第2図の電子顕微鏡写真（1000倍）に示す。 これによると、層の表面には、平均直径約5μmの球晶が、ほぼ均一に形成されていることがわかる。

なお、回路チューブに代り、同材質の動・静脈挿入カテーテルに対しても、同様の条件でセグメント化ナイロンの層の形成を行ったところ、同様の結果が得られた。

実験2

（本発明例3）

ポリプロピレンオキシドーナイロン610を金型温度240℃で射出成形して10×3×50mmのブロックを得、これをヘキサフロロイソプロピルアルコールに10秒間浸漬して表面を処理し、次いで、40℃、6時間オーブンで乾燥した。

処理前の表面の状態を、第4図の電子顕微鏡写真（2000倍）に、処理後の表面の状態を、第5図の電子顕微鏡写真（2000倍）に示す。 これによると、処理前は平坦な表面であるが、処理後は平均直径約5μmの球晶がほぼ均一に形成されていることがわかる。

実験3

次の方法により血小板拡張能試験を行った。

まず、基材の試料として下記No. 1～4を用意した。

No. 1…PVCシート

No. 2…PVC－ポリウレタン共重合体シート

No. 3…ポリテトラメチレンオキシドーナイロン610の層（厚さ1.0μm、球晶直径5μm）を形成したPVC－ポリウレタン共重合体シート

No. 4…ポリプロピレンオキシドーナイロン610の層（厚さ1.0μm、球晶直径5μm）を形成したPVC－ポリウレタン共重合体シート

なお、各試料No. 1～4の寸法は、8×8mmである。

次に、検体として血小板数を10^{5}個/μlに調整したPRPを各試料No. 1～4上に200μlずつ滴下し、室温で30分放置し、グルタルアルデヒドで固定した。

洗浄、乾燥した後、電子顕微鏡（SEM）観察により粘着した血小板の数と、形態分類（I、II、III型）の算定を行った。

＜形態分類＞

I：正常状態である円盤形から球状化して偽足を1～3本まで伸ばしたもの

II：4本以上の偽足を伸ばし、偽足の長さの半分まで胞体を広げているもの

III：偽足の長さの半分以上に胞体を広げたものから胞体がほぼ完全につぶれているもの

3検体について試験を行ったときの結果を下記表1に示す。

表 1 粘着血小板数

試料	I型	II型	III型	計
No. 1（比較例）	135 124 58	73 37 33	224 46 69	432 207 160
No. 2（比較例）	146 72 144	199 49 40	236 108 53	582 229 237
No. 3（本発明例）	58 48 41	14 0 3	3 0 0	70 48 44
No. 4（本発明例）	44 34 28	12 0 2	3 0 0	49 34 30

表1から明らかなように、本発明例である試

料No. 3および4は、比較例である試料No. 1および2に比べ、粘着した血小板数が少なく、かつその形態変化も少ない。

実験4

実験3と同様にして、以下の試料の血小板粘着能試験を行った。

試料として、下記No. 5および6を用意した。

No. 5…ポリプロピレンオキシドーナイロン610の射出成形シート（球晶なし）

No. 6―No. 5を溶媒処理し、表面に球晶（球晶直径4μm）を形成したシート

表　2　粘着血小板数

	I型	II型	III型	計
No. 5 (比較例)	33	12	3	48
No. 6 (本発明)	15	0	0	15

表2から明らかなように、本発明例である試料No. 5は比較例である試料No. 6に比べ、粘着した血小板数が少なく、かつその形態変化も少ない。

<発明の効果>

以上述べたように、本発明の医療用器具およびその製造方法によれば、抗血栓性に優れた医療用器具が提供される。

従って、例えば血液回路を用いて長期間血液循環を行う際、ヘパリン等の抗凝固剤を投与する必要がなくなり、人体への安全性が高まる。

4．図面の簡単な説明

第1図～第5図は、いずれも結晶の構造を示す図面代用写真である。

第1図および第2図は、それぞれ本発明に関するセグメント化ナイロンの層の表面の状態を示す電子顕微鏡写真（1000倍）である。

第3図は、ポリカーボネート製基材の表面の電子顕微鏡写真（1000倍）である。

第4図は、球晶を形成していないセグメント化ナイロン610の射出成形シートの電子顕微鏡写真（2000倍）である。

第5図は、球晶を形成している本発明に関するセグメント化ナイロンの表面の形態を示す電子顕微鏡写真（2000倍）である。

出願人　テルモ株式会社

同　桜井靖久

同　緒方直哉

同　新技術事業団

代理人　弁理士　石井陽一

同　弁理士　増田達哉

FIG. 1

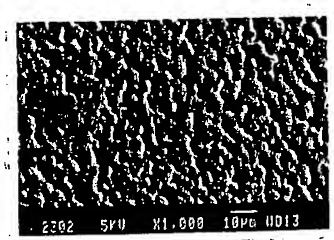


FIG. 2

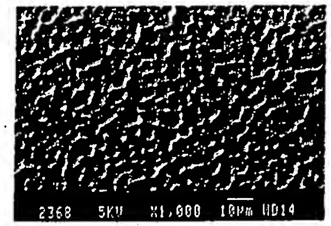


FIG. 3

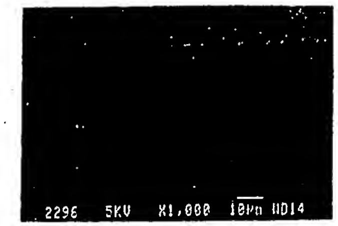


FIG. 4

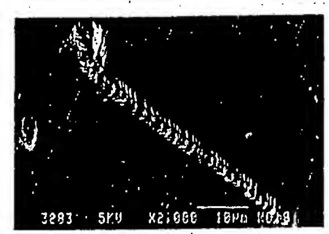
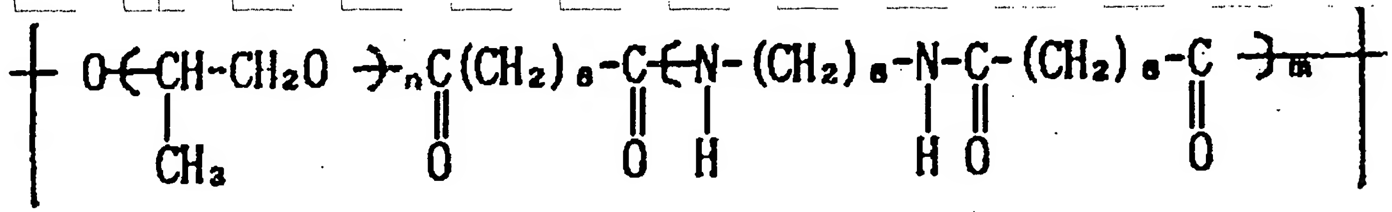


FIG. 5

第1頁の続き

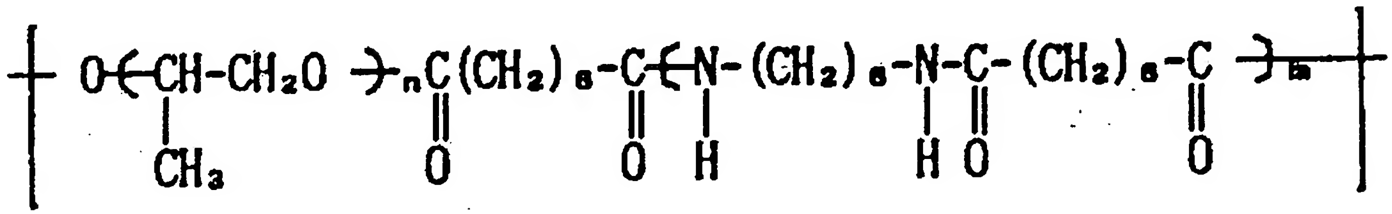
⑫発明者	緒方	直哉	東京都杉並区阿佐谷北6－29－6
⑫発明者	讃井	浩平	東京都世田谷区若林4－29－8
⑫発明者	由井	伸彦	東京都日野市日野台2－3－22
⑫発明者	片岡	一則	東京都練馬区小竹町2－40－102
⑫発明者	岡野	光夫	千葉県市川市国府台6－12－9－101

①



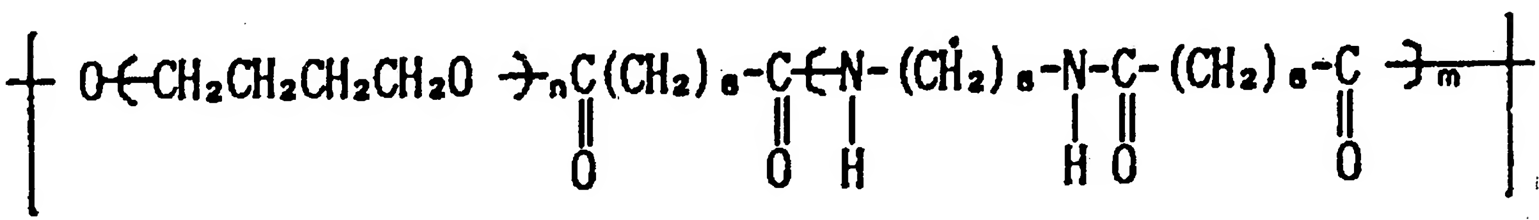
(n(平均)=51、 m (平均)=33、分子量は約70,000)

②



(n(平均)=51、 m (平均)=90、分子量は約25,000)

③



(n(平均)=13、 m (平均)=9 、分子量は約65,000)